Aus dem Hygienischen Institut der Universität Marburg a. d. Lahn
(Direktor: Professor Dr. W. Pfannenstiel)

Die Beeinflussung der natürlichen Abwehrkräfte und des Blutchemismus durch Mineralwassergaben

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Marburg

vorgelegt von

Heinrich Kaspar Lay
aus Sankt-Andres

Marburg 1935
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät Marburg
am 22. Juni 1935.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

Referent: Professor Dr. Pfannenstiel.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern

Inhaltsübersicht.

I. Einleitung 1

II. Eigene Versuche 4

1. Versuchsanordnung 5

2. Beeinflussung der Bakterizidie 6

3. Beeinflussung der Blutkatalase 7

4. Beeinflussung des Blutzuckers 8

5. Beeinflussung der Blutharnsäure 16

a) Versuche am Kaninchen 16

b) Versuche am Menschen 17

III. Zusammenfassung 19

IV. Schriftennachweis 21

I. Einleitung.

Unter allgemeiner Widerstandskraft oder Resistenz im engeren Sinne versteht man die konstitutionell bedingte Abwehrbereitschaft der Körpersäfte des lebenden Organismus gegenüber Krankheitserregern und deren Giften. Der Grad der Resistenz ist abhängig von der Leistungsfähigkeit, hauptsächlich des reticulo-endothelialen Systems, welches an der Erhaltung der chemischen Blutbeschaffenheit bzw. des physikalisch-chemischen Gleichgewichtszustandes der Körpersäfte beteiligt ist.

Wenn man die Prüfung des Keimtötungsvermögens im Blute als Meßmethode zur quantitativen Bestimmung der Resistenz anwendet, so läßt sich auch die Frage beantworten, ob und inwieweit die Widerstandskraft des Organismus durch künstliche Zufuhr von bestimmten Substanzen erhöht werden kann.

Auf diese Weise konnte Pfannenstiel[1]) feststellen, daß die Blutbakterizidie einen außerordentlich feinen Indikator zur Prüfung der Resistenz des Gesamtorganismus darstellt. Bewiesen wurde dies an Kaninchen, die mit den verschiedensten unspezifischen Mitteln behandelt worden waren.

Es zeigte sich z. B., daß eine Erhöhung der keimfeindlichen Kraft des Blutes bei größeren Aderlässen, wie sie mit Vorliebe von den alten Ärzten angewendet wurden, eintritt. Ebenso verbessert die moderne Reizkörpertherapie die keimfeindliche Kraft des Blutes. Ganz besonders hohe Steigerungen konnten zuweilen im Fieberzustand beobachtet werden. Unsere heute so häufig angewandte Fiebertherapie könnte vielleicht auf dieser, im Bakterizidieversuch meßbaren beträchtlichen Erhöhung der keimtötenden Kraft der Körpersäfte im Zustand des Fiebers, beruhen. Harnstoff in geringer Konzentration einverleibt, erhöht ebenfalls die keimtötende Kraft des Organismus, während eine höhere Konzentration sie herabsetzt. Daß

eine Einverleibung gefäßerweiternder Mittel und von Narkoticis gleichfalls eine Erhöhung der Blutbakterizidie beobachten lassen, deutet auf Zusammenhänge mit dem während der Gefäßdilatation anzunehmenden größeren Stoffaustausch zwischen Gewebe und Blut hin.

In Zuständen, bei denen eine Dispersionsverminderung der Blutkolloide nachgewiesen ist, zeigte sich die bakterizide Kraft des Blutes erhöht, während diese bei nachweisbarer Dispersionserhöhung sinkt. Mineralgehaltverschiebungen in den Körpersäften üben auch einen Einfluß auf die Blutbakterizidie aus. Anreicherungen von Kalzium, Kalium und Magnesium auf Kosten des Natrium erhöhte, Vermehrung von Natrium auf Kosten von Kalzium und Kalium verminderte die keimfeindliche Kraft des Blutes. Bei Störungen in der Isotonie folgt der anfänglichen Herabsetzung der Blutbakterizidie deren kompensatorische Erhöhung.

Auch Scholz[2]) fand nach Zufuhr von einigen Mineralsalzen die keimfeindliche Kraft des Blutes erhöht. So hat er nach 5tägigen intramuskulären Injektionen von Magnesiumsulfat eine Steigerung des bakteriziden Index auf das dreifache des Anfangswertes festgestellt, während in seinen Untersuchungen intramuskuläre Injektionen von Kalium-, Natrium- und Magnesiumsalzen keine Steigerung des bakteriziden Index im Kaninchenblut hervorriefen.

Salvarsan und Germanin gehören zu den Mitteln, die am stärksten das Keimtötungsvermögen im Blute zu beeinflussen vermögen[1]). Es dürften also die sogenannten Chemotherapeutika zu unseren besten und bekanntesten Reizkörpern gehören, die uns heute zur Verfügung stehen.

Alle diese Mittel, die eine Bakterizidiesteigerung des Blutes hervorrufen, werden jedoch vom Organismus bald ausgeschieden und die Erhöhung der keimfeindlichen Kraft des Blutes ist somit nur vorübergehend und von kurzer Dauer. Auf parenteralem Wege läßt sich eine länger anhaltende Verbesserung der bakteriziden Wirksamkeit des Blutes nur selten und anscheinend lediglich durch solche Substanzen erzielen, die vom Organismus schwerer ausgeschieden werden können. Physiologisch konnte bei der Frau in der Gestationsperiode und ganz besonders in der Schwangerschaft eine erhebliche und länger dauernde Verbesserung der antibakteriellen Blutresistenz festgestellt werden[3]).

Reichliche Zufuhr von verschiedenen Vitaminkombinationen (D + B, D + B + A) bei spezifisch vorbehandelten Kaninchen übten nicht nur eine deutlich erkennbare therapeutische Wirkung auf den Krankheitsverlauf experimenteller Lungentuberkulosen sowie Staphylomykosen der Haut aus, sondern ließen auch eine erhöhte Resistenz der Versuchstiere — gemessen an der bakteriziden Kraft des Blutes sowohl gegenüber Typhusbazillen [1]) als auch gegenüber Staphylokokken [4]) — erkennen [5]) [6]).

II. Eigene Versuche.

Nach diesen Versuchsergebnissen lag die Frage nahe, ob die Zufuhr eines Mineralwassers in seiner natürlichen Zusammensetzung ebenfalls derartige Veränderungen hervorzurufen vermag. Derartige Prüfungen haben erstmals Pfannenstiel und Jusatz[7]) bezüglich der bakteriziden Kraft, sowie der katalatischen Fähigkeit des Blutes von Kaninchen nach Zufuhr des Mineralwassers „Staatl. Fachingen" durchgeführt. Sie konnten jeweils eine Beeinflussung im günstigen Sinne feststellen. Eine ganz ähnliche Zusammensetzung wie das Mineralwasser „Staatl. Fachingen" hat auch das südslavische Mineralwasser „Slatina Radenci", dessen Wirksamkeit zu untersuchen mir zur Aufgabe gestellt war.

Die Analyse dieses Mineralwassers ist in der Tabelle I wiedergegeben.

Tabelle 1.

Analyse des Radeiner Mineralwassers in 1000 Teilen.

Ausgeführt von Mohorčič 1924.

Kationen:		Anionen:	
Na	1,98905	Cl	0,430033
K	0,16821	Br	0,00050
Li	0,00631	J	0,00001
NH_4		F	0,00001
Ca	0,17681	SO_3	0,36316
Mg	0,06642	HCO_3	5,18709
Sr	Spuren	PO_4	0,00001
Ba		AsO_4	
Fe	0,00628	SiO_2	0,02089
Mn	0,00001	TiO_2	0,00007
		B_2O_3	
		Al_2O_3	
		Fe_2O_3	0,00068
Summe aller Bestandteile			8,46810
Freie Kohlensäure			3,46532
Zusammen			11,93342

1. Versuchsanordnung.

Die Kaninchen, die für die Versuche verwendet wurden, versetzte ich zunächst durch Zufuhr von vitaminarmer Nahrung in einen erholungsbedürftigen (aneubiotischen) Zustand. Sie erhielten 3 Monate lang während der ganzen Versuchsdauer vormittags Kleie, die zur Schädigung ihres Vitamingehaltes 1 Stunde lang im Autoklaven auf 120 Grad erhitzt worden war. Dasselbe geschah auch mit dem Hafer, den die Versuchstiere nachmittags verabreicht bekamen. Als einzige Vitaminquelle kann lediglich das Heu, das den Versuchstieren zur Unterlage diente, angesprochen werden. Die Vitaminarmut einer solchen Nahrung äußerte sich außer im Gewichtsstillstand und in der großen Anfälligkeit der Tiere gegen Infektionen bei einigen Kaninchen in xerophtalmischen Krankheitserscheinungen.

Als Methode zur Bakterizidie-Bestimmung wandte ich das von Wright[8]) angegebene Verfahren zur Messung der staphylokokkenfeindlichen Kraft des Blutes an. Wie Alston[9]) und Meißner[10]) nachgewiesen haben, eignet sich das Kaninchen wegen seines unter normalen Verhältnissen nur geringen Schwankungen unterworfenen Keimtötungsvermögens im Blute für derartige Bakterizidie-Versuche sehr gut. Das Blut, das unter Einhaltung strengster Asepsis durch Herzpunktion (etwa 1,5 ccm) gewonnen und sofort mit einer Kulturbouillonverdünnung des Wright'schen Staphylokokken-Originalstammes gemischt wurde, gelangte nach Einfüllung in kapillare Kammern sofort zur Bebrütung. Gleichzeitig legte ich, entsprechend der Originalvorschrift, Agarplatten mit denselben Kokkenverdünnungen an und bestimmte den bakteriziden Index durch Division der Anzahl der auf den Platten gewachsenen Kolonien durch die Zahl der Kolonien in den Blutkammern.

Bei der täglichen Fütterung wurden aus der frisch geöffneten Flasche 50 ccm Mineralwasser mit der Rekordspritze aufgezogen und dem Kaninchen sofort mit der Schlundsonde intrastomachal eingegeben. Auf diese Weise gelang es, den Tieren auch den größten Teil der natürlichen Kohlensäure mitzuzuführen, bevor diese in die Luft entweichen konnte. Während der Versuchsperiode erhielten 4 Kaninchen täglich „Radeiner" Mineralwasser mit der Schlundsonde. Die Flaschen bewahrte ich bei

Zimmertemperatur auf, damit das Wasser einen für die Tiere erträglichen Wärmegrad besaß. Am ersten Tag wurden 30 ccm, am zweiten Tag 40 ccm und von da ab immer 50 ccm verabreicht. Außerdem rührte ich die autoklavierte Kleie in „Radeiner" Mineralwasser an. Zur Kontrolle dienten 4 Kaninchen, die statt „Radeiner" Mineralwasser stets die gleiche Menge Leitungswasser mit der Schlundsonde erhielten und denen gleichfalls autoklavierte Kleie, in Leitungswasser angerührt, verabreicht wurde. Die Kontrolltiere vertrugen die Wassermengen ganz gut und zeigten in den ersten zwei Wochen auch nach anfänglich geringer Gewichtsabnahme keine besonderen Gewichtsverluste. „Radeiner" Mineralwasser rief keinen Gewichtsverlust hervor. Dasselbe zeigte sich auch bei den noch zu schildernden Blutzucker- und Harnsäureversuchen. Auch hier vertrugen die Kaninchen, die „Radeiner" Mineralwasser erhalten hatten, die Flüssigkeitsmenge besser als die Leitungswassertiere.

2. Beeinflussung der Bakterizidie.

Die Prüfung der keimfeindlichen Kraft des Blutes gegenüber Staphylokokken ergab in den verschiedenen Blutverdünnungen (1 : 480, 1 : 960 und 1 : 1920) eine bemerkenswerte Steigerung des bakteriziden Index bei den „Radeiner" Tieren. Dagegen hatte sich der bakterizide Index der Kontrolltiere, denen Leitungswasser einverleibt worden war, nur geringfügig geändert oder war gleich geblieben. Während also die Zufuhr gewöhnlichen Leitungswassers bei vitaminarm ernährten Kaninchen ohne erkennbaren Einfluß auf die natürliche Resistenz ist, führen gleich große Mengen „Radeiner" Mineralwassers in kurzer Zeit zu einem Ansteigen der bakteriziden Fähigkeiten des Blutes der Versuchstiere. Es genügen demnach schon die in einer Heilquelle enthaltenen geringen Mengen von Mineralsalzen, um in kurzer Zeit eine Reizwirkung im Sinne einer günstigen Beeinflussung des Stoffwechsels und der Immunitätslage herbeizuführen. In der folgenden Tabelle sind die Versuchsergebnisse vor und nach der Applikation von „Radeiner"- bezw. Leitungswasser wiedergegeben.

Tabelle 2.

Bakterizider Index.

Versuchstiere	„Radeiner"-Gaben vor	nach	Kontrolltiere	Leitungswasser-Gaben vor	nach
1.	1,10	1,93	1.	1 00	1,03
2.	1,20	1,90	2.	1.33	1.16
3.	1,50	2,23	3.	1,70	1,43
4.	1,43	2,00	4.	1,70	1.33

Eine derartige Resistenz-Steigerung, die in der Beeinflussung des bakteriziden Index zum Ausdruck kommt, ist keine vereinzelt auftretende Veränderung der Reaktionslage des tierischen Organismus, sondern sie ist stets verknüpft mit irgendwelchen Stoffwechseländerungen anderer Art, die uns jedoch größten Teils noch unbekannt sind. Da es naheliegt, hierbei an Fermentreaktionen zu denken (Bersin[11]), Kollath[12])), indem die Immunitätslage nach deren Ansicht wesentlich verknüpft ist mit der Wirkungsweise katheptischer (eiweißabbauender) Fermente, habe ich in meine Untersuchungen über die biologische Wirkung des „Radeiner" Mineralwassers auch die Beobachtung von Fermentreaktionen einbezogen.

3. Beeinflussung der Blutkatalase.

Ich wählte das verbreiteteste Blutferment, die Katalase. Beobachtungen dieser Art sind verschiedentlich auch unter dem Einfluß von anderen Mineralwässern gemacht worden. Bei den tierexperimentellen Untersuchungen der Beeinflussung der Resistenz durch „Fachinger" Mineralwasser haben Pfannenstiel und Jusatz[7]) auch das Verhalten der Blutkatalase untersucht und nach Verabreichung dieses Mineralwassers deren Steigerung gefunden.

Die katalatische Fähigkeit des Blutes wurde mit dem von Kleinsorgen[13]) und Jusatz[14]) angegebenen Auftriebvolumeter bestimmt und durch den Katalaseindex ausgedrückt. Dieser ergibt sich aus dem Verhältnis der von 5 ccm einer 1%igen Blutlösung aus Wasserstoffsuperoxyd entwickelten und mit dem Auftriebvolumeter gefundenen ccm-Zahl Sauerstoff zu der Anzahl der roten Blutkörperchen im Kubikmillimeter Blut. Der Katalase-Index

hat für jedes Tier eine bestimmte individuell variable Größe. Diese ist von verschiedenen Einflüssen der Ernährung und des Klimas abhängig, die bei Katalasebestimmungsversuchen zu berücksichtigen sind.

Die Versuchstiere, Versuchsanordnung und -Zeit waren dieselben wie bei der Bakterizidie-Versuchsreihe. Jedesmal bei der Blutentnahme für die Bakterizidie wurde auch das Blut für die Katalaseversuche entnommen. Der Fütterungsplan der Versuchstiere, die sowohl für die Bakterizidie als auch für die Katalase verwendet wurden, ist bereits bei den vorhergehenden Versuchen eingehend besprochen worden. Es konnte jedoch, wie aus der nachfolgenden Tabelle 3 ersichtlich ist, kein sicherer Nachweis für eine Beeinflussung der Blutkatalase durch Zufuhr von „Radeiner" Mineralwasser festgestellt werden.

Tabelle 3.

Versuchstiere	„Radeiner" Mineralwasser		Leitungswasser	
	vor	nach	vor	nach
1.	4,6	3,9	3,5	5,1
2.	3,6	4,1	4.4	3,6
3.	4,5	3,8	3,6	3,0

4. Beeinflussung des Blutzuckers.

Die Frage, ob Mineralwasserzufuhr den Chemismus des Blutes auch in anderer Weise beeinflußt, insbesondere auf den hormonalen Stoffwechselapparat eine Einwirkung ausübt, ist bereits mehrfach geprüft worden. Die klinische Erfahrung einer guten Bekömmlichkeit der Mineralwässer bei Diabetikern veranlaßten Geiger und Kropf[15]), die blutzuckersenkende Wirkung von „Karlsbader" Mineralwasser zu prüfen.

Jusatz[16]) hat mit dem Mineralwasser „Staatl. Fachingen" Belastungsversuche an Kaninchen durchgeführt und eine Beeinflussung der Hyperglykaemie nach achttägigen Gaben von „Fachinger" Mineralwaser beobachtet. Zur Feststellung, ob auch das „Radeiner" Mineralwasser (wie der von Geiger und Kropf[15]) untersuchte „Karlsbader" Mühlbrunnen und das von Jusatz geprüfte

„Staatl. Fachingen“ Mineralwasser) einen Einfluß auf den Verlauf der Blutzuckerkurve nach alimentärer Zuckerbelastung ausübt, habe ich mehrere Versuche nach der von den genannten Untersuchern angegebenen Versuchsanordnung durchgeführt.

Der den Blutzucker regulierende Mechanismus ist noch nicht völlig aufgeklärt. Daß die Flüssigkeitszufuhr an sich auf den Blutzuckerspiegel keinen Einfluß hat, haben Kontrollversuche mit Leitungswasser bewiesen. Da schon verschiedentlich nachgewiesen wurde, daß Alkalizufuhr die Insulinausschüttung fördert, während Säurezufuhr sie hemmt, besteht die Möglichkeit, daß eine blutzuckersenkende Wirkung durch Mineralwasser auf deren Alkaligehalt zurückzuführen ist. Wie aus der Analyse ersichtlich ist, zeichnet sich das „Radeiner“ Mineralwasser genau wie das „Fachinger“ durch eine hohe Hydrokarbonatkonzentration aus. Wenn die beschriebene Wirkung mit dem Hydrokarbonatgehalt in Beziehung steht, so darf eine ähnliche Wirkung auf den Zuckergehalt des Blutes auch vom „Radeiner“ Mineralwasser erwartet werden.

Infolge der unter normalen Verhältnissen bestehenden großen Schwankungen des Blutzuckerspiegels bei Kaninchen ist die Einhaltung einer gleichmäßigen Ernährungsweise von besonderer Wichtigkeit [16]). Aus den Untersuchungen von Geiger und Kropf [15]) geht hervor, daß Grünfutter und Kartoffelkost die Tiere für die Prüfung der alimentären hyperglykaemischen Blutzuckerkurve im Staub'schen Doppelbelastungsversuch geeignet machen.

Sämtliche Kaninchen wurden deshalb 8—14 Tage lang vor Versuchsbeginn und während der Dauer des ganzen Versuches ausschließlich mit gekochten Kartoffeln gefüttert. Als Übergangsfutter bekamen die Versuchstiere in den ersten drei Tagen einmal täglich Normalfutter (Kleie) und einmal Kartoffelfutter. Der Blutzuckerspiegel wurde vorher und während der ersten acht Fütterungstage öfters bestimmt und zeigte nach der Kartoffelkost eine deutliche Erhöhung. Während zunächst bei den Versuchstieren 90 bis 100 mg % beobachtet wurden, stieg der Blutzuckerspiegel nach acht Tage langer Kartoffelernährung im Durchschnitt auf 120 bis 130 mg % an. Nur zu Beginn des Versuches hatten die Tiere frisches Heu in den Käfigen als Unterlage erhalten, so daß sie während der Versuchsdauer tatsächlich einseitig mit gekochten Kartoffeln ernährt wurden.

Nach dieser Vorbereitungszeit wurden bei allen Tieren die Blutzuckernüchternwerte nach der von Urbach[17]) für das Zeiß'sche Stufenphotometer angegebenen photometrischen Methode bestimmt. Vergleichsweise habe ich außerdem die Bestimmungen mit der von Hagedorn und Jensen angegebenen Methode gemacht. Es konnte dabei eine ziemlich genaue Übereinstimmung der beiden Verfahren festgestellt werden (s. Abb. 5). Aus diesem Grunde habe ich die viel einfachere und weniger zeitraubende, von Urbach angegebene stufenphotometrische Methode gewählt. Wie aus der Kurve (Abb. 5) ersichtlich ist, weichen nur die beiden ersten Werte etwas von einander ab, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, daß das Blut für beide Methoden bei gleichzeitiger Bestimmung jeweils von zwei Personen entnommen wurde.

Zu jeder Belastung habe ich je Kilogramm Körpergewicht 4 gr Glukose in 30 ccm Leitungswasser aufgelöst und mittels 50 ccm-Rekordspritze durch eine Schlundsonde den Kaninchen in den Magen eingeführt. Die Tiere haben diese Zuckergaben ausgezeichnet vertragen, und es traten keine Reaktionen auf. Schreien, Erbrechen oder Krämpfe mit tödlichem Ausgang wurden niemals beobachtet, wenn die Einführung der Schlundsonde vorsichtig und mit geübter Hand ausgeübt wurde.

Nach den ersten Bestimmungen der Nüchternwerte und einer Glukosebelastungskurve erhielt ein Teil der ausschließlich mit Kartoffeln gefütterten Tiere 7 Tage lang täglich nüchtern je 50 ccm „Radeiner" Mineralwasser (am ersten Tag 30 ccm, am zweiten 40 ccm und vom dritten Tage ab immer 50 ccm) mit der Schlundsonde intrastomachal einverleibt. Einer gleichen Anzahl Versuchstiere verabreichte ich zur Kontrolle dieselbe Menge Leitungswasser. Sowohl das „Radeiner" Mineralwasser wie auch das Leitungswasser waren zuvor auf Zimmertemperatur angewärmt worden. Nach Ablauf von sieben Tagen bestimmte ich bei beiden Versuchsreihen die Blutzuckernüchternwerte und wiederholte die Belastungen mit Glukose. Das Ergebnis stimmt weitgehend mit den Beobachtungen über die blutzuckersenkende Wirkung der beiden schon vorhin genannten Mineralwässsr überein. Der infolge einseitiger Kartoffelfütterung hochgestiegene Blutzuckernüchternwert war nach den Mineralwassergaben deutlich herabgesetzt (s. Tab. 4). Der Blutzucker der Tiere, welche Leitungswasser erhalten hatten, blieb hingegen un-

gefähr auf derselben Höhe stehen. Auch Geiger und Kropf sowie Jusatz konnten bei den Leitungswassertieren keine Beeinflussung des Blutzuckerspiegels (s. Tab. 4 u. 5) feststellen. Es ist somit erwiesen, daß die Flüssigkeitszufuhr an sich keinen Einfluß auf die Blutzuckerregulation ausübt.

Die alimentäre hyperglykaemische Blutzuckerkurve verläuft im Staub'schen Doppelbelastungsversuch im allgemeinen bei allen Radeinertieren viel niedriger als vor der Verabreichung des Mineralwassers. Im Gegensatz dazu zeigten die Kontrolltiere, die Leitungswasser erhalten hatten, entweder denselben oder einen nur ganz geringfügig veränderten Kurvenverlauf. Leitungswasser allein vermag also die Insulinreaktion nicht zu beeinflussen (s. Abb. 1 u. 2).

Bei seinen Versuchen mit dem Mineralwasser „Staatl. Fachingen" hat Jusatz[15]) die Glukose anstatt in 30 ccm gewöhnlichen Leitungswassers in derselben Menge Mineralwasser unmittelbar aufgelöst und damit den Staub-schen Doppelbelastungsversuch angestellt. Zu diesem Zwecke wird das Mineralwasser aus der kurz vorher geöffneten Flasche frisch entnommen, damit das Versuchstier die natürlich vorhandene freie Kohlensäure wie bei der menschlichen Trinkkur einverleibt erhält. In Anlehnung an diese Versuche verabreichte ich beim Staub-schen Doppelbelastungsversuch ebenfalls die Glukose gelöst in „Radeiner" Mineralwasser (4 gr je kg Körpergewicht), den mit ausschließlicher Kartoffelkost gefütterten Tieren mit der Schlundsonde intrastomachal.

Noch deutlicher als in der ersten Versuchsanordnung zeigte dieser direkte Versuch die Wirkung des „Radeiner" Mineralwassers auf die Regulation des Blutzuckers. Die hyperglykaemische Phase nach der ersten Belastung ist bei den Radeiner-Tieren ungefähr so groß wie bei den Kontrolltieren, während sie nach der zweiten Belastung bei allen Kaninchen, die Glukose in „Radeiner" Mineralwasser erhalten hatten, fehlt. Das Bemerkenswerte an diesen Kurven ist (s. Abb. 3) neben dem Ausbleiben des zweiten Belastungswertes auch noch die eindeutige Senkung des Blutzuckers vier Stunden nach Beginn des Doppelbelastungsversuches unter das Nüchternniveau. Diese Beobachtung erklärt sich vielleicht — wie es Jusatz annimmt — durch eine schnellere Insulinausschüttung, die wahrscheinlich auf die Alkalität des „Radeiner" Mineral-

wassers zurückzuführen ist. Die Wirkung des „Radeiner“ Mineralwassers auf die Blutzuckerregulation ist somit eindeutig nachgewiesen.

Tabelle 4.

Belastungsverlauf.

Blutzuckerspiegel in mg %.

Tier	vor „Radeiner Mineralwassergaben“		nach	
	Nüchtern-wert	2 mal. Belastung 4 Stunden Wert	Nüchtern-wert	2 mal. Belastung 4 Stunden Wert
65	126	150	108	115
66	144	140	112	96
67	154	160	105	93
68	114	134	112	117
69	170	116	160	81

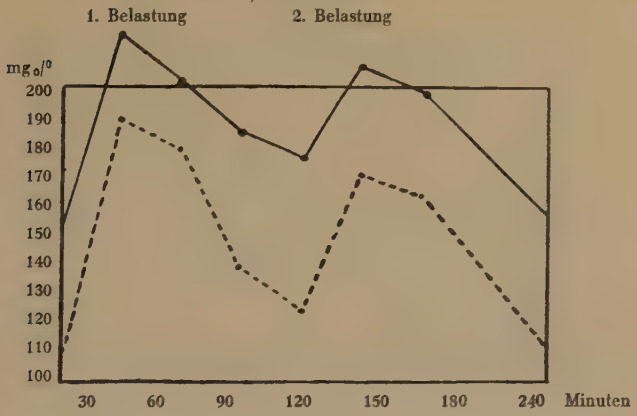
Tabelle 5.

Tier	vor Leitungswassergaben		nach	
	Nüchtern-wert	2 mal. Belastung 4 Stunden Wert	Nüchtern-wert	2 mal. Belastung 4 Stunden Wert
87	134	110	135	146
88	134	137	124	126
89	111	126	122	144
94	114	119	120	130
95	112	117	121	135

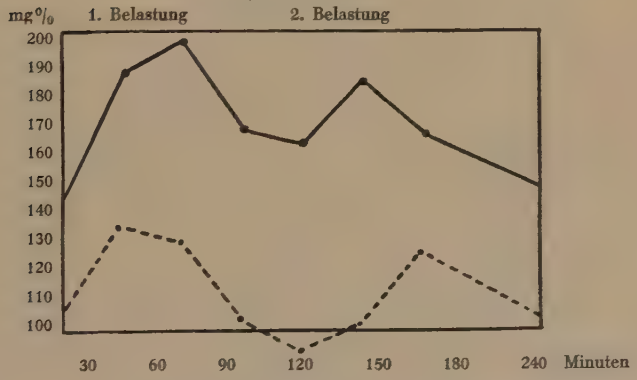
Abbildung 1.

Tiere, die Radeiner erhielten.

a) Tier 80.



b) Tier 82.



c) Tier 81.

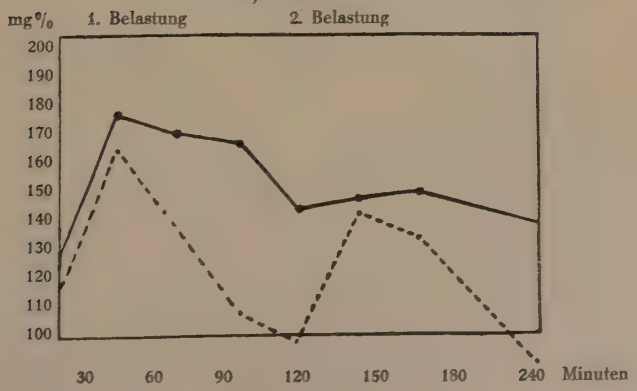
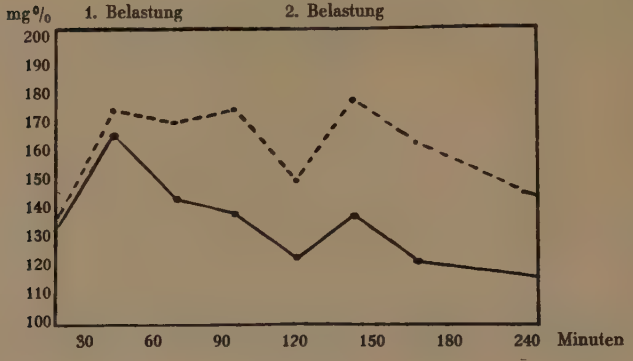


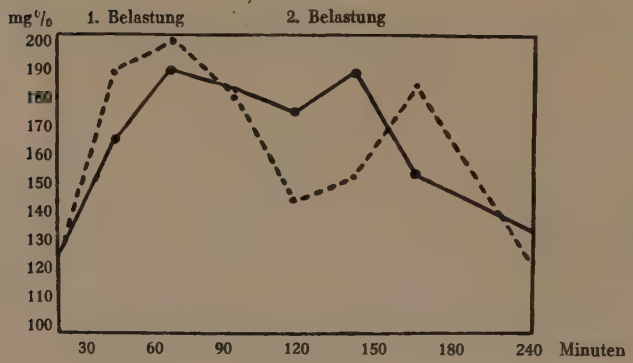
Abbildung 2.

Tiere, die Leitungswasser erhielten.

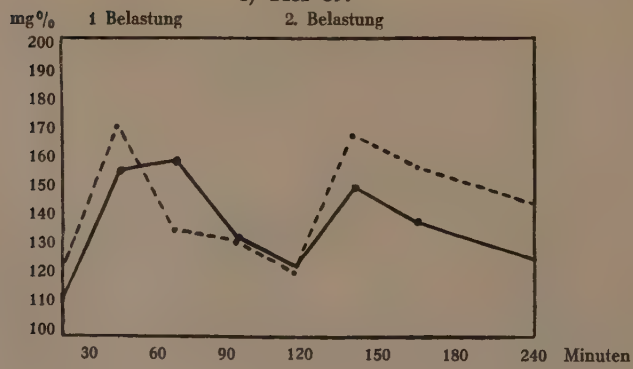
a) Tier 87.



b) Tier 88.



c) Tier 89.



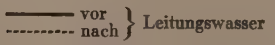


Abbildung 3.

Glukose in Radeiner gelöst.

Tier 91, 96, 95, 97.

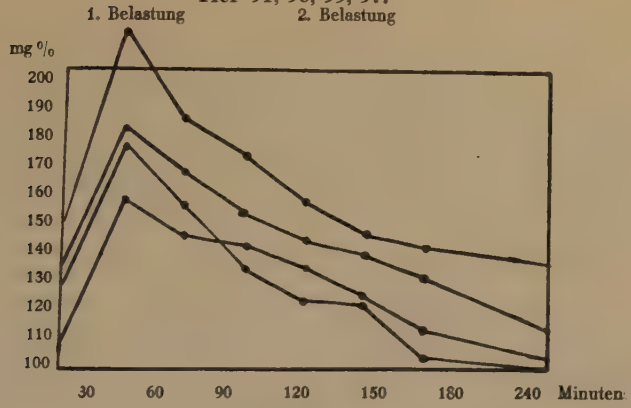


Abbildung 4.

Glukose in Leitungswasser gelöst.

Tier 50, 51, 52, 53.

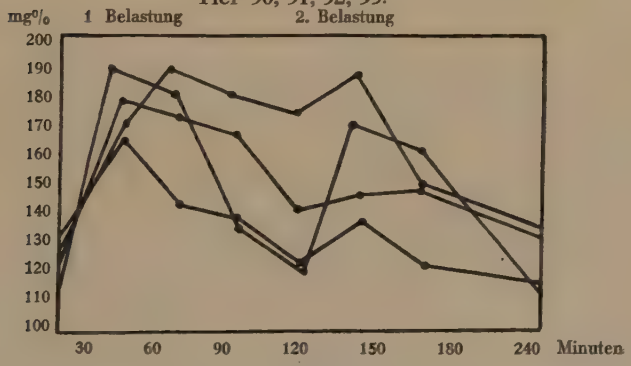
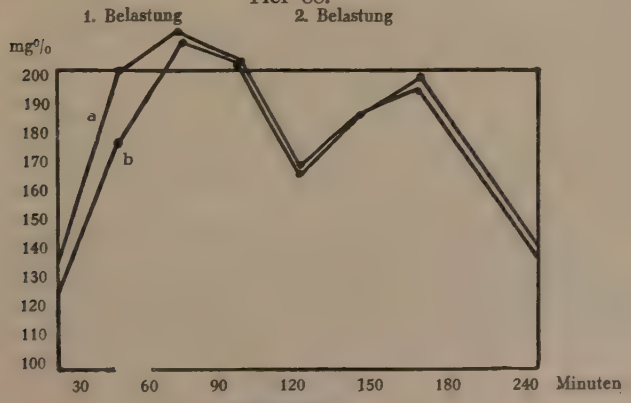


Abbildung 5.

Vergleichskurve zur Prüfung der Methoden.

Tier 88.



a = photometrisch
b = Hagedorn-Jensen

5. Beeinflussung der Blutharnsäure.

a) Versuche an Kaninchen.

Zur Prüfung der Einwirkung des „Radeiner" Mineralwassers auf den Harnsäurespiegel des Blutes habe ich das von Heilmeyer und Krebs[18]) angegebene Verfahren, unter Benutzung des Zeiß'schen Stufenphotometers, angewandt.

Sämtliche Kaninchen wurden mindestens 8—14 Tage lang vor Versuchsbeginn und während der ganzen Dauer des Versuches im Gegensatz zu den Blutzuckertieren ausschließlich mit Kleie, die mit Leitungswasser angerührt war, gefüttert. Als Unterlage erhielten die Tiere Heu in beliebiger Menge. Nach einer solchen Vorbereitung wurde der Nüchternharnsäurespiegel im Blute bestimmt.

Das dazu nötige Blut (6—8 ccm) habe ich aus der Ohrvene entnommen, bei Zimmertemperatur gerinnen lassen, nach einer Stunde zentrifugiert und 2 ccm Serum zur Harnsäurebestimmung mit der Pipette abgehoben. Zu diesem Zwecke wurde das Serum mit 2 ccm Uranylacetat und 6 ccm Wasser enteiweißt und filtriert. Von dem Filtrat versetzte ich 4 ccm mit 0,2 ccm Phosphorwolframsäure und 1,8 ccm heißgesättigte Natriumkarbonatlösung. Die so entstandene blaue Lösung, nach einigen Minuten langem Stehen, mit dem Stufenphotometer unter Verwendung des Filters S 61 photometriert und den Harnsäurewert nach der von Urbach[19]) angegebenen Tabelle berechnet.

Nach dieser ersten Ermittlung des Harnsäurespiegels im Blutserum bekamen die Tiere, ebenso wie bei den Blutzuckerbestimmungen täglich 50 ccm „Radeiner" Mineralwasser mit der Schlundsonde zugeführt. Aus den schon vorhin genannten Gründen habe ich auch hier für jedes Tier stets eine frisch geöffnete Flasche benutzt. Eine gleiche Anzahl von Kaninchen erhielt zur Kontrolle täglich 50 ccm Leitungswasser, das den gleichen Temperaturgrad, wie das bei Zimmertemperatur aufbewahrte „Radeiner" Mineralwasser hatte. Nach Ablauf von acht Tagen habe ich erneut den Harnsäurespiegel im Blutserum bestimmt.

Als Ergebnis konnte ich bei den „Radeiner" Tieren eine Beeinflussung im Sinne einer, wenn auch meist nur geringen Senkung des Harnsäurespiegels im Blutserum feststellen (s. Tab. 7). Eine Beeinflussung im gleichen

Sinne ist auch bei einigen mit Leitungswasser gefütterten Kontrolltieren (5 von 11) zu beobachten gewesen, wenn auch noch in geringerem Maße. Jedoch zeigen Kaninchen normalerweise schon große Schwankungen ihrer Harnsäurenüchternwerte, die möglicherweise auf Witterungsverhältnisse zurückzuführen sind. Aus diesem Grunde sind diese Tiere wenig brauchbar für die Bestimmung von Mineralwasserwirkungen auf den Harnsäurespiegel des Blutes.

Obgleich ich beobachtet habe, daß der Harnsäurespiegel im Blute von Kaninchen bei ausschließlicher Fütterung von Löwenzahn, der ziemlich reich an Nukleoproteiden ist, künstlich erhöht werden kann, gelang es mir doch auch nicht, an derart gefütterten Tieren eine deutlich nachweisbare Senkung der Serumharnsäure festzustellen.

b) Versuche an Menschen.

Da der Tierversuch keinen geeigneten Aufschluß über die Wirkungen des „Radeiner" Mineralwassers auf den Harnsäuregehalt des Blutes zu geben vermochte, habe ich im Selbstversuch das Verhalten des Harnsäurespiegels nach einer Trinkkur mit „Radeiner" Mineralwasser beobachtet. Zuerst versuchte ich den Harnsäurespiegel im Blute künstlich zu erhöhen, indem ich längere Zeit (14 Tage lang) nukleoproteidreiche Nahrung (Leberwurst) zu mir nahm. Auch hier zeigte der Harnsäurespiegel bei wiederholten Bestimmungen beträchtliche Schwankungen, die umso größer waren, je mehr Muskelarbeit ich am Tage vorher geleistet hatte (nach einer 6stündigen Radfahrt erhöhte sich der Harnsäurespiegel im Blut um rund 50 %). Dieser Anstieg ist höchstwahrscheinlich auf den größeren Stoffwechsel durch Zersetzung der eigenen Körpersubstanz (wohl infolge der anstrengenden Bewegung) zurückzuführen. Es war also notwendig, die Körperbewegung auf ein bestimmtes und möglichst einheitliches Maß zu beschränken. Bei täglich fast gleichmäßiger Bewegung und nukleoproteidreicher Kost blieb der Harnsäurespiegel im Blutserum unverändert niedrig (s. Tab. 6). Da die gewünschte Erhöhung des Harnsäurespiegels nicht eintrat, versuchte ich diese auf anderem Wege zu erreichen. Nach Thannhauser[20]) steigt der Harnsäurespiegel nach fleischloser Kost. Ich begann daher, mich völlig fleischlos und nukleoproteidfrei zu ernähren. Die täglichen Be-

wegungen schränkte ich wieder auf ein einheitliches Maß ein, insbesondere trieb ich keinen Sport. Nach einigen Tagen stieg der Harnsäurespiegel im Blute etwas an und blieb mit ganz geringen Schwankungen, die innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegen dürften, auf fast gleicher Höhe. Unter Einhaltung derselben Lebensweise und Nahrungsaufnahme (fleischlos und nukleoproteidfrei) begann ich nach Erreichung dieser Konstanz (s. Tab. 6) „Radeiner" Mineralwasser zu trinken. Zuerst habe ich mit kleinen Mengen des bei Zimmertemperatur aufbewahrten Mineralwassers begonnen (von 200 ccm angefangen) und erhöhte die Menge täglich, bis ich nach 5 Tagen 1000 bis 1400 ccm täglich zu mir nahm. Auf Grund der klinischen Erfahrungen habe ich das Mineralwasser immer vor der Mahlzeit — die Hauptmenge vor dem Frühstück — getrunken. Diese Trinkkur wurde bis zum 12. Tage fortgesetzt. Während dieser Zeit zeigte der Harnsäurespiegel keine bedeutenden Veränderungen. Am 13. Tage, also nach Ablauf der Trinkkur, konnte ich ebenfalls noch keine wesentlichen Veränderungen im Harnsäurespiegel beobachten. Nachdem ich die fleischlose und nukleoproteidfreie Kost noch drei Tage beibehielt, habe ich jedoch dann bei einer wiederholten dritten Bestimmung nach Abschluß der Trinkkur eine deutliche Senkung des Harnsäurespiegels, nämlich um 12 %, feststellen können. Es bleibt aber dahingestellt, ob diese Senkung der Blutharnsäure auf die Wirkung des Mineralwassers oder auf die diuretische Wirkung der Flüssigkeitszufuhr an sich zurückzuführen ist. Da die Senkung der Blutharnsäure erst nach Abschluß der Trinkkur in Erscheinung trat, ist eher anzunehmen, daß sie auf der Wirkung des Mineralwassers beruht.

Tabelle 6.

Harnsäurespiegel im Blut in mg% beim Selbstversuch

Radeiner Trinkkur					
vor				nach	
Datum	Nukleoprot. reich	Datum	Nukleoprot. frei	Datum	Nukleoprot. frei
19. 9.	3,95	4. 10.	3,64	25. 10.	3,95
22. 9.	4,14	6. 10.	3.64	27. 10.	3,64
26. 9.	3,34	9. 10.	3,81		
28. 9.	3,21	13. 10.	3,90		
1. 10.	4,69				

Tabelle 7.

Harnsäurespiegel in mg% bei Kaninchen mit Normalfutter

Tier	Radeiner-Wasser-Gaben		Tier	Leitungswasser-Gaben	
	vor	nach		vor	nach
21	1,30	0,55	31	0,75	0,90
22	1,05	0,90	32	0,75	0,60
23	0,90	1,10	33	0,70	1,20
24	1,05	0,90	34	1,00	1,05
25	1,10	0,95	35	1,40	1,00
26	0,80	1,00	36	1,40	1,00
27	1,30	0,90	37	1,30	1,25
28	1,15	0,80	38	1,40	1,00
29	1,20	1,05	39	1,10	1,15
30	1,50	0,90	40	1,10	1,15
31	1,20	1,50	41	1,15	0,96

Tabelle 8.

Harnsäurespiegel in mg%
bei ausschließlicher Ernährung mit Löwenzahn

Tier	Radeiner-Wasser-Gaben		Tier	Leitungswasser-Gaben	
	vor	nach		vor	nach
42	1,25	0,90	46	0,95	0,75
43	1,30	1,35	47	1,15	1,30
44	1,20	1,40	48	1,20	0,90
45	1,55	1,35			

III. Zusammenfassung.

Eine länger dauernde Zufuhr von „Radeiner" Mineralwasser veranlaßt bei Kaninchen, die längere Zeit hindurch mit vitaminarmer Kost ernährt wurden, nachweisbare Veränderungen.

1. Die infolge der Mangelfütterung fast erloschene Blutbakterizidie der Tiere steigt nach länger dauernder Zufuhr von „Radeiner" Mineralwasser beinahe um das Doppelte an.
2. Nach einer sieben Tage lange währenden Zufuhr von „Radeiner" Mineralwasser bei ausschließlich mit Kar-

toffeln ernährten Kaninchen konnte eine Herabsetzung des Blutzuckernüchternwertes festgestellt werden.

3. Die alimentäre hyperglykaemische Blutzuckerkurve verläuft im allgemeinen niedriger bei den Kaninchen, die „Radeiner" Mineralwasser erhielten, als bei den mit Leitungswasser gefütterten Kontrolltieren.
4. Die Kaninchen reagieren nicht mehr auf die zweite Belastung im S t a u b'schen Doppelbelastungsversuch mit einem Zuckeranstieg im Blute, wenn 4 gr Glukose je kg Körpergewicht in „Radeiner" Mineralwasser gelöst gegeben werden.
5. Kaninchen erweisen sich als wenig brauchbar zur Bestimmung von Mineralwasserwirkungen auf den Harnsäurespiegel des Blutes, weil dieser bei den Tieren schon normalerweise großen Schwankungen unterliegt und bereits durch eine Erhöhung der Flüssigkeitszufuhr beeinflußt wird.
6. Auf die Zufuhr des „Radeiner" Mineralwassers reagierten jedoch 73 % der Tiere mit einer Senkung ihres Harnsäuregehaltes im Blutserum.
7. Eine durch Löwenzahn-Fütterung hervorgerufene künstliche Erhöhung des Harnsäurespiegels im Blute der Kaninchen konnte durch Zufuhr von „Radeiner" Mineralwasser nicht deutlich herabgesetzt werden.
8. Bei einem im Selbstversuch durch fleischlose und nukleoproteidfreie Kost künstlich erhöhten Harnsäurespiegel im Blute ließ die Zufuhr von „Radeiner" Mineralwasser erst nach Abschluß der Trinkkur eine geringe Senkung der Blutharnsäure erkennen.

IV. Schriftennachweis.

1) Pfannenstiel. . . . . Z. Immun. Forsch. 56, 389 (1928)
2) Scholz . . . . . Klin. Wochensch. 1931, S. 1569
3) Hilgenfeld und Pfannenstiel . . . . . Arch. Gynäk. 141, 483 (1930)
4) Holsen. . . . . Z. Vitaminforschg. 1, 3 (1932)
5) Pfannenstiel u. Scharlau Klin. Tbk. 73, 351
6) Pfannenstiel. . . . . Z. exper. Med. 77, 218 (1931)
7) Pfannenstiel u. Jusatz . . Z. exper. Med. 90, 540 (1933)
8) Wright—Colebrock—Storer . . . . . Lanzet 1923, 24, 365, 417, 473
9) Alston . . . . . Amer. J. exper. path. 9, 300 (1928)
10) Meißner. . . . . Zbl. Bakter. I. Orig. 106, 201 (1928)
11) Bersin . . . . . Z. physiol. Chem. 22, 172 (1933)
12) Kollath . . . . . Med. Welt Nr. 15 (1934)
13) Kleinsorgen u. Jusatz . . Reichspatentschrift 504 889
14) Jusatz . . . . . Klin. Wochenschr. 1932, 1188, 1501
15) Geiger u. Kropf. . . . . Arch. exper. Path. Pharm. 147, 217
16) Jusatz . . . . . Dtsch. Med. Woch. 1933, 1044
17) Urbach. . . . . Biochem. Z. 265, 390 (1933)
18) Heilmeyer u. Krebs. . . . Biochem. Z. 223, 365 (1930)
19) Urbach . . . . . Stufenphotometrische Absorptionsbestimmungen in der medizinischen Chemie (1932), Wien.
20) Thannhauser . . . . . Hdb. norm. path. Physiol. 4, 1706 (1928)

Lebenslauf.

Als Sohn des Kleinbauern Michael Lay in Sankt-Andres bei Temesvar (Rumänien) wurde ich am 14. Oktober 1909 geboren. Daselbst besuchte ich die Volksschule, dann das deutsche Staatslyzeum in Temesvar, an welchem ich 1929 die Reifeprüfung bestand. Im Wintersemester 1929/30 begann ich das Studium der Medizin in Graz. Das Sommersemester 1930 verbrachte ich an der Tierärztlichen Hochschule in Wien. Im Wintersemester 1930/31 wandte ich mich wieder dem Studium der Medizin an der Universität Freiburg im Breisgau zu. Hier legte ich Ende des Wintersemesters 1931/32 die ärztliche Vorprüfung ab und kam im Wintersemester 1932/33 nach Marburg/Lahn, wo ich bis zum Ende meines Studiums verblieb.

Meine vorklinischen Lehrer waren:

In Graz: Hess, Müller, Pregel, Storch.

In Wien: Böhm, Habacher, Hauer, Fiebiger, Jansch, Skoda, Vierhapper.

In Freiburg/Breisgau: Hoffmann, Kapfhammer, v. Möllendorff.

Meine klinischen Lehrer waren:

In Freiburg/Breisgau: Aschoff, Pankow, Rehn, Thannhauser.

In Marburg: Baur, Boeminghaus, Brock, Eimer, Freudenberg, Grütcr, Göppert, Hildebrand, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kehrer, Loebell, Naujoks, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Schubert, Uffenorde, Versé.

Mein Studium verdanke ich meinen lieben Eltern.

Die Anregung zur vorliegenden Arbeit gab mir Herr Professor Dr. Pfannenstiel, dem ich hierfür meinen verbindlichsten Dank ausspreche. Seinem Assistenten, Herrn Dr. Jusatz danke ich für die Einführung in die Methoden.